Lane Medical Library

(Aus der Universitäts-Kinderklinik der Kgl. Charité,
Direktor: Geh. Medizinalrat Professor Dr. Heubner).

Ueber die Anwendung eines neuen Serums bei Diphtherie.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 15. April 1905

NEBST DEN BEIGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Ernst Vogelsberger
appr. Arzt
aus Duisburg
Unterarzt im 9. Badischen Infanterie-Rgt. Nr. 170

OPPONENTEN:

Herr Unterarzt Addicks.
- - Goebel.
- - Wiedel.

Berlin.
Druck von E. Ebering, G. m. b. H.
Mittelstrasse 29.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Professor Dr. Heubner.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet.

Schon bald nachdem der spezifische Erreger der Diphtherie durch die Arbeiten von Klebs und Löffler entdeckt und von Löffler[1] in grundlegender Weise beschrieben worden war, wies zunächst Escherich[2] darauf hin, dass der Diphtheriebazillus in den meisten Fällen von echter Diphtherie auch nach Schwinden der Beläge und aller sonstigen Krankheitserscheinungen im Rachen- und Mundschleime noch mehr oder weniger lange in infektionstüchtigem Zustande zu finden war. Diese zunächst überraschende Tatsache wurde durch mehrfache methodisch ausgeführte Nachuntersuchungen und Einzelbeobachtungen bestätigt und von allen Seiten in ihrer epidemiologischen Bedeutung richtig erkannt.

Escherich, der, wie oben schon erwähnt, zuerst die Aufmerksamkeit darauf lenkte, dass der Bazillus, auch nachdem Tonsillen und Pharynx gänzlich von Belägen frei geworden waren, noch durch Kultur und Tierversuch nachweisbar blieb, führte seine Untersuchungen an 20 Patienten mit klinisch und bakteriologisch sicher konstatierter Diphtherie aus. „Dabei er-

---

1. Loeffler, Mitteilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, Berlin 1884.

2. Escherich, Zentralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, Bd. VII, 1890.

gab sich die überraschende Tatsache, dass die Bazillen noch stets 1—3 Tage lang nachgewiesen werden konnten, nachdem die Beläge bereits wenigstens für das blosse Auge verschwunden waren".[3]

Unter Bezugnahme auf die Escherichschen Untersuchungen bestätigten sodann Löffler[4] selbst sowie bald darauf auch Roux und Yersin[5] in ihren für die Erkenntnis der Diphtherie so bedeutungsvoll gewordenen Veröffentlichungen aus dem Institut Pasteur die von Escherich gefundene Tatsache: Löffler fand bei einem Patienten noch 8 Tage, Roux und Yersin bei einem zweiten Patienten noch 14 Tage nach Verschwinden der Beläge vollvirulente Bazillen im Pharynx. Roux und Yersin waren es auch, welche aus diesem Umstande sofort die notwendige Folgerung für die Prophylaxe der Krankheit zogen: sie gaben der Ueberzeugung Ausdruck, „dass der Arzt in einer garnicht mehr so weit entfernten Zeit seine Diphtheriekranken nicht eher aus dem Krankenhause entlassen wird, als bis er sich durch vielfache Untersuchungen versichert hat, dass sie keine spezifischen Bazillen in ihrem Munde beherbergen. . . . Die Gefahr der Uebertragung schwindet nicht zugleich mit der Krankheit."[6]

Die erste, über ein grösseres Material in der vorliegenden Frage sich erstreckende Statistik bearbeitete

---

3. l. c. p. 12.

4. Loeffler, Berliner Klinische Wochenschrift 1890, No. 39, 40

5. Roux und Yersin, Annales de l'institut Pasteur 1890, p. 397 ff.

6. l. c. p. 398, 399.

Tobiesen,[7] angeregt durch die Mitteilungen der oben genannten Autoren. Tobiesen untersuchte 46 geheilte Diphtherie-Patienten am Tage ihrer Entlassung aus der Hospitalbehandlung. Bei diesen 46 Patienten wurde am Tage der Entlassung 24 mal der Bazillus noch gefunden, 22 mal war er nicht mehr nachweisbar. Gefunden wurde der Bazillus in 6 Fällen 4 Tage, in 4 Fällen 5 Tage, in 4 Fällen 6 Tage, in 2 Fällen 8 Tage, in 2 Fällen 9 Tage, in 2 Fällen 10 Tage, in je einem Falle 11, 16, 22 und 31 Tage nach dem Verschwinden der Beläge. Nicht mehr nachweisbar am Tage der Entlassung war der Bazillus in 8 Fällen 4 Tage, in je 3 Fällen 5, 7 und 9 Tage, in je 1 Falle 11, 14, 15 und 17 Tage nach dem Verschwinden der Beläge. Bei 5 der 24 Patienten, bei denen bei der Entlassung noch Diphtheriebazillen gefunden wurden, geschah der Nachweis lediglich auf kulturellem Wege, bei den übrigen 19 wurde zur Prüfung der Virulenz der Tierversuch angeschlossen. In diesen sämtlichen 19 Fällen erwiesen sich die gefundenen Bazillen als vollvirulent. Tobiesen fasst das Ergebnis seiner Untersuchungen dahin zusammen: „Es ist die Möglichkeit vorhanden, dass die Hälfte der Patienten, die nach den für Diphtheriehospitäler allgemein angenommenen Regeln aus dem Blegdamshospital entlassen sind, ihre Umgebung mit Diphtherie anstecken können".[8]

---

7. Tobiesen, Zentralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, Bd. XII, 1892.

8. l. b. p. 591.

In der Folgezeit mehrten sich die Veröffentlichungen über das Vorhandensein von Diphtheriebazillen bei bei Rekonvaleszenten nach Verschwinden jedes offenbaren lokalen Krankheitssymptomes, teils in Einzelbeobachtungen (Martha[9] 9 Wochen, Abel[10] 65 Tage, durch Ausstrich aus der Nasenhöhle, es bestand zugleich Rhiustis fibrinosa, Schäfer,[11] in 2 Fällen nach 4 Wochen, in einem Falle nach $7^1/_2$ Monaten nach der Genesung), teils in methodischen, über ein grösseres Material verfügenden Untersuchungen.

So konnte Ritter[12] bei 251, an echter, bakteriologisch festgestellter Diphtherie erkrankten Patienten bei einem Dritteile der Fälle auch nach gänzlichem Verschwinden der Auflagerungen noch die Bazillen im Munde nachweisen, ja in 4 Fällen fand er sogar noch nach 5 Wochen vollvirulente Diphtheriebazillen.

Gladin[13] fand an 20 Diphtherie-Rekonvaleszenten bei 4 virulente Diphtherie-Bazillen, bei 5 nicht virulente und bei 11 gar keine Diphtherie-Bazillen auf gesunder Schleimhaut. In 2 Fällen wies Gladin nach 33 Tagen virulente, in einem Falle nach 45 Tagen nicht virulente Bazillen nach.

---

9. Martha, Archives de Médecine expér. et d'Anatomie path. t. V, 1893.

10. Abel, Zentralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, Bd. 16, 1894.

11. Schäfer, Referat in Baumgartens Jahresbericht 1895, p. 265.

12. Ritter, Croup u. Diphtherie, Berliner Klinik, 1894, Heft 73; vergl. auch Berliner klinische Wochenschrift 1892 No. IX.

13. Gladin, Referat in Baumgartens Jahresbericht 1895, p. 265.

Schliesslich stellten Hallock Park und Alfred L. Beebe[14] im Jahre 1894 in der bakteriologischen Untersuchungsstation der Stadt New-York durch sorgfältige und zuverlässige Untersuchungen fest, dass die Diphtherie-Bazillen bei 605 Diphtherie-Rekonvaleszenten in etwa der Hälfte der Fälle (bei 304 Patienten) 3 Tage nach der völligen Ablösung der Membranen, in 176 Fällen nach 7 Tagen, 64 mal nach 12 Tagen, 36 mal nach 15 Tagen, 12 mal nach 3 Wochen, 4 mal nach 4 Wochen und 4 mal nach 5 Wochen nachher endgiltig verschwanden.

Im Einklang mit diesen hier mitgeteilten Beweisen für die mitunter erstaunliche Lebenskraft des Diphtherie-Bazillus im lebenden, aus dem Kampfe mit ihm als Sieger hervorgegangenen Organismus steht seine schon von Löffler[15] im Jahre 1884 betonte Widerstandskraft im Laboratoriumsversuch. Konnte doch Löffler eine von ihm auf Serum angelegte Züchtung bis zur 77. Kultur, volle 27 Monate hindurch fortführen. Ja d'Espine und Marignac[16] geben sogar an, dass seine Fortpflanzung auf geeigneten Nährböden in voller Virulenz unbegrenzt sei. (Ueber seine von denselben Autoren festgestellte Resistenz antiseptischen Mitteln gegenüber vgl. unten.) Hierdurch wurde es auch verständlich, dass der Diphtherie-Bazillus sich auch an

---

14. Hallock Park u. Beebe, Referat in der Dtsch. med. Wochenschrift 1894 No. XIV.

15. Löffler l. c.

16. D'Espine u. Marignac, Revue médicale de la Suisse Romane 1890.

totem Material an der Umgebung des Kranken, so an Kinderspielzeug und dergl. (Abel[17]) noch lange Zeit lebensfähig und infektionstüchtig hält.

Für den Diphtherie-Rekonvaleszenten selbst ist nun dieses mehr oder minder lange Beherbergen virulenter Diphtherie-Bazillen nach Heubner[18] gänzlich bedeutungslos geworden, der Körper hat sich selbst durch das Ueberstehen der Krankheit „aktive Immunität" verschafft. Nicht so für die Umgebung, insbesondere, da das für die Diphtherie empfänglichste Lebensalter das Kindesalter ist, für die im Kindesalter stehenden Geschwister und Spielgenossen. Es liegt auf der Hand, dass bei dem „intimeren" Verkehr der Kinder untereinander gerade bei diesen die Gefahr noch vergrössert wird. Aus diesen Erwägungen heraus ist, wie oben erwähnt, zunächst von Roux und Yersin, sodann aber auch von Wassermann,[19] Baginsky,[20] Madsen[21] u. A. die Forderung erhoben worden, Kinder, welche Diphtherie überstanden haben, erst dann aus der Isolierung zu befreien resp. sie solange der Schule fernzuhalten, bis sie nachweislich den Löfflerschen Bazillus in ihrem Pharynx nicht mehr bergen.

Wie und mit welchen Mitteln können wir nun das

---

17. Abel, Zentralblatt für Bakteriologie Bd. XIV, 1893.

18. Heubner, Lehrbuch der Kinderheilkunde, Leipzig 1903, Bd. I p. 443.

19. Wassermann, Zeitschrift f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. XIX, 1895 p. 408.

20. Baginsky, „Diphtherie" in Nothnagels spez. Pathologie u. Therapie II, p. 296 Wien 1898.

21. Madsen, Deutsche med. Wochenschrift, 1902, No. IX.

Verschwinden des Diphtherie-Bazillus aus dem Rachenschleim derart beschleunigen, dass die gewiss sehr wünschenswerte Erfüllung dieses Postulates praktisch möglich wird? (Wirkt doch die heute wohl allgemein übliche Behringsche Serumtherapie als eine rein antitoxische, d. h. gegen die giftigen Stoffwechselprodukte der Bazillen gerichtete, auf die Träger der Infektion, die Bazillen selbst in keiner Weise ein.) In Betracht kommen hier zunächst die Antiseptica, sei es als Gurgelwässer, sei es in der Form von Pinselungen, ferner die Caustica. Wenn nun auch nicht geleugnet werden soll, dass die Virulenz der Bazillen durch die Anwendung dieser Mittel beinflusst werden kann: praktisch blieben sie erfolglos insofern, als der Nachweis mehr oder minder virulenter Bazillen auch bei fleissigem Gebrauche der verschiedensten Desinfizentien oder Aetzmittel nach wie vor mit Leichtigkeit zu bringen war. Eine Erklärung liegt zunächst schon in der durch die Empfindlichkeit der in Betracht kommenden Schleimhäute bedingten Begrenzung des Gebrauches derartiger Mittel, sodann aber auch in der schon oben erwähnten ausserordentlichen Widerstandskraft und Zähigkeit des Diphtherie-Bazillus. Bewiesen doch die Untersuchungen von Löffler,[22] d'Espine und Marignac[23] u. A., dass selbst im Reagenzglase Lysol, Argent. nitric., auch Kal. hypermanganic. zur Vernichtung angelegter Kulturen nur von geringem Werte waren, während die schwächeren Desinfizientien, wie Borsäure, Soda, Alaun und Kalkwasser sich so gut wie unwirksam erwiesen.

22 u. 23. l. c.

Mit einem wesentlich anders gearteten Mittel versuchte nun Klebs,[24] der bakteriologischen Aera Rechnung tragend, den Diphtherie-Bazillen im Organismus selbst beizukommen. Von der an und für sich richtigen Tatsache ausgehend, dass die Behringsche Heilserummethode „nicht direkt die Ursache des diphtherischen Krankheitsprozesses beeinflusst, sondern vielmehr im wesentlichen antitoxisch wirkt“ — er vergleicht die genannte Heilmethode der an und für sich sehr nützlichen Bekämpfung eines Brandes, bei welchem die Feuerwehr sich aus irgend einem Grunde auf die Beschützung der Nachbargebäude beschränkt sieht — versuchte nun Klebs die giftbildenden Bakterien selbst und zwar durch ihre eigenen Stoffwechselprodukte abzutöten und damit — seinem obigen Bilde folgend — das Zentrum des Brandes direkt anzugreifen. Er stellte diese von ihm angegebene Methode der Bekämpfung der Diphtherie als die eigentliche „kausale antibakterielle“ Behandlung hin, „der gegenüber die antitoxische Methode der Heilserumtherapie nur als Hilfsmethode, als Ergänzung Bedeutung besitzt.“ Ausgehend von den Erfahrungen, die Klebs mit seinem „Tuberkulozidin“ gemacht hat, ging er im Jahre 1892 daran, auch für die Diphtherie eine auf die Bazillen selbst wirkende Heilsubstanz darzustellen, die von ihm „Antidiphtherin“ genannt wurde. Die Methode der Gewinnung dieser Substanz beruhte auf der schon längst bekannten Tatsache, dass Bakterien-

24. Klebs, die kausale Behandlung der Diphtherie, Wiener medizin. Wochenschrift 1893, No. 25—28.

kulturen auf geeigneten Nährböden stets nach einer gewissen Zeit absterben: als Erklärung hierfür nahm Klebs an, dass in der Kulturflüssigkeit von den Bakterien selbst toxisch wirkende Substanzen oder „Autotoxine" gebildet werden, die den Nährboden für die betreffende Art unbrauchbar machen, mit anderen Worten sie abtöten. Dies ist das wirksame Prinzip des „Tuberkulodizins" und des „Antidiphtherins". Gewonnen werden diese Autotoxine — das genauere Verfahren ist nicht wiedergegeben — aus 14—15 Tage alten Glyzerinpeptonbouillonkulturen durch Filtrieren nach Abtöten der Bazillen selbst durch Zusatz von Orthokresol. Es zeigte sich, dass frische Diphtheriekulturen, mit dem Filtrat übergossen, ihr weiteres Wachstum innerhalb 24 Stunden einstellten.

Die therapeutische Anwendung beim Menschen geschah in der Weise, dass das Antidiphtherin zunächst auf die mit Pseudomembranen belegten Stellen, sodann aber auch, um der weiteren Ausbreitung des Prozesses Einhalt zu tun, auf die noch gesunde Rachen-, eventuell auch Kehlkopfschleimhaut gründlich abgepinselt wurde. Bei Tracheotomierten sollten Einträufelungen in die Trachealkanäle vorgenommen werden.

Klebs behandelt in der geschilderten Weise „während einer mittelschweren Epidemie" 13 Patienten: bei allen diesen sah er rasche und vollständige Heilung. Kurz nach der ersten Pinselung trat bedeutender Temperaturabfall sowie nach jeder Pinselung erhebliche Linderung der Halsschmerzen ein. Schon am 2. oder 3. Tage nach Beginn der lokalen Behandlung

setzte die Lockerung resp. Ablösung der Pseudomembranen ein. Somit glaubte Klebs „in dem Antidiphtherin ein Mittel zu besitzen, welches der Weiterentwicklung der pathogenen Leistung der Diphtherie-Bazillen im menschlichen Körper wirksamen Widerstand entgegensetzt."

In der durch nicht näher mitgeteilte Tierversuche gestützten Erwartung, dass das Antidiphtherin zugleich antitoxische Wirkungen zu entfalten im stande sei, dachte Klebs auch an subkutane Anwendung beim Menschen.

Leider entsprachen die Nachprüfungen, die Zappert[25] und Vulpius[26] vornahmen, ganz und gar nicht den durch Klebs erregten therapeutischen Hoffnungen. Auch Kossel[27] brachte gewichtige Gründe gegen die Beweiskraft der Klebsschen Versuche vor.

So blieb denn nach wie vor nur übrig, nicht „die Bekämpfung des Zentrums des Brandes" als die Hauptsache anzusehen, sondern vielmehr auf dem von Behring angegebenen Wege weiter fortzuschreiten und zu versuchen, in erster Linie die schädigende Kraft der von den Diphtherie-Bazillen abgeschiedenen Toxine zu brechen. Die kurze Zeit nach den Klebsschen Veröffentlichungen allgemein aufgenommenen Heilversuche mit dem Behringschen Serum zeigten zur Genüge, wie gerechtfertigt dieser Standpunkt war. Etwas anderes und der Prüfung wert wäre es gewesen, ob das

25. Zappert, Wiener medizin. Wochenschrift 1894, No. 13—17.
26. Vulpius, Deutsche medizin. Wochenschrift 1894, No. 6.
27. Kossel, Deutsche medizin. Wochenschrift 1893, No. 46.

Klebssche Serum — vorausgesetzt, dass es eine bakterizide Wirkung auszuüben überhaupt imstande war — das Verschwinden der Bazillen von den Schleimhäuten der Rekonvaleszenten zu beschleunigen vermocht hätte. Dieser Versuch ist nicht gemacht worden. Trotzdem glaubte ich auf die Klebsschen Anschauungen hier etwas näher eingehen zu sollen, deshalb weil sein Verfahren den interessanten ersten Versuch darstellt, bei der Diphtherie die auf und in den erkrankten Schleimhäuten befindlichen Krankheitserreger durch lokale Anwendung eines angeblich bakterizide wirkenden Präparates aus Diphtheriekulturen abzutöten, wenn auch anscheinend ohne Erfolg.

Doch die Versuche, für die Diphtherie ein bakterizides Serum darzustellen, wurden fortgesetzt. Freilich nicht auf dem von Klebs begangenen Wege. Dass dieser nicht der richtige war, wurde erst deutlich, nachdem durch Metschnikoff und namentlich durch R. Pfeiffer der Unterschied zwischen antitoxischem und bakterizidem Serum klar erkannt worden war. Durch zahlreiche Untersuchungen und Experimente glückte R. Pfeiffer der Nachweis, dass die schützende Kraft des von ihm dargestellten Cholera- und Typhusserums ausschliesslich auf Abtötung der in dem Körper enthaltenen lebenden Bakterien beruht, nicht aber auf Unschädlichmachung der in den Leibern der genannten Mikroorganismen enthaltenen Gifte. Umgekehrt lassen die von Behring, Ehrlich und Roux zuerst näher studierten antitoxischen Sera die Bakterien selbst unbeeinflusst, ihre Wirkung erstreckt sich ausschliesslich auf

die von dem Bakterienleib abgeschiedenen Gifte. Das Pfeiffersche Cholera- und Typhusserum konnte somit mit Recht als der Typus eines bakteriziden Serums der Gruppe der antitoxischen Sera gegenübergestellt werden.

Ihren weiteren Ausbau erhielten diese Forschungen durch die Arbeiten von Wassermann,[28] dem es zuerst gelang, in ein- und demselben Immunserum (Pyocyaneusserum) den Nachweis darin zugleich vorhandener antitoxischer und bakterizider Körper zu bringen. Das wichtigste aber war der von ihm geführte experimentelle Beweis, dass wir es ganz in der Hand haben, ob wir ein bakterizides oder ein antitoxisches Serum erhalten wollen: behandeln wir unsere Versuchstiere mit Injektionen von Bakterienkörpern, so erhalten wir ein im Pfeifferschen Sinne vorwiegend bakterizides Serum; injizieren wir statt dessen die reinen Bakterientoxine, so gewinnen wir ein vorwiegend antitoxisches Serum.

Der enorme praktisch-therapeutische Wert dieser von Wassermann gefundenen Methoden und Tatsachen liegt auf der Hand. Hatte man doch jetzt erst die Möglichkeit, für jede Bakterienart in rationeller Weise ein Immunserum darzustellen. Für den Diphtherie-Bazillus war diese Forderung durch die geniale Entdeckung von Behrings schon erfüllt. Das Unternehmen, für diese Krankheit auch ein bakterizides Serum zu

---

28. Wassermann, Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, Band 22, 1896.

gewinnen, brauchte somit weniger von diesem praktisch-therapeutischen Gesichtspunkt aus gesehen. Erst später wurde, ebenfalls durch Wassermann[29] und nach ihm durch Bandi[30] das therapeutische Moment wieder in den Vordergrund gerückt, indem Wassermann den Vorschlag machte, ein von ihm nach den soeben entwickelten Prinzipien dargestelltes neues, auf die Diphtherie-Bazillen selbst wirkendes Diphtherieserum zur schnelleren Beseitigung der im Rachenschleime der Diphtherie-Rekonvaleszenten noch lange vorhandenen Diphtherie-Bazillen anzuwenden. Hatte er, wie oben erwähnt, doch schon im Jahre 1895 auf die grosse Bedeutung dieses Umstandes für die Weiterverbreitung der Diphtherie hingewiesen. Seiner Anregung folgend, habe ich die Frage der Einwirkung des Wassermann-schen Serums in dem eben genannten Sinne an einer Reihe von Patienten in methodischer, unten näher geschilderten Weise einer Untersuchung unterzogen. Ehe ich jedoch hierauf weiter eingehe, sei erst noch kurz gezeigt, wie und durch wen der Gedanke der Darstellung und Anwendung eines auf Diphtherie-Bazillen wirkenden Serums bei der Diphtherie sich weiter entwickelte.

Der erste, der nach Klebs es unternahm, nach einwandsfreierer bakteriologischer Methode und zwar durch fortgesetzte — intraperitoneal ausgeführte — Injektionen lebender Diphtherie-Bazillen ein „germizides,

---

29. Wassermann, Deutsche medizin. Wochenschrift 1902, No. 44.

30. Bandi, Zentralblatt für Bakteriologie 1903, Bd. 33 I, Abt.

im Tierversuch wirksames, nicht antitoxisches“ Serum zu gewinnen, war E. Klein [31]. Ferner v. d. Velde[32]. Dieser glaubte, fussend vornehmlich auf den oben entwickelten Wassermannschen Prinzipien, den experimentellen Nachweis geliefert zu haben, dass es je nach dem angewendeten Immunisationsverfahren gelingen könne, ein Diphtherieserum herzustellen, das entweder die antitoxische mit der bakteriziden („antiinfektiösen“) vereinigt enthält oder nur bakterizide („antiinfektiös“) wirkt.

Die weiterhin unternommenen Versuche gingen vorwiegend von der wichtigen Frage aus, ob es möglich wäre, mit Hilfe eines auf Diphtherie-Bazillen wirkenden Diphtherieserums den alten Kampf der Meinungen um die Identität des Diphtherie- und Pseusodiphtherie-Bazillus zur Entscheidung zu bringen. Hatten doch inzwischen Gruber und Durham im Verfolge früherer Arbeiten von R. Pfeiffer und Bordet gezeigt, dass die agglutinierende Kraft eines jeden bakteriziden Serums eine spezifische Funktion desselben darstellt, die somit zur Diagnose von Bakterien mit Hilfe des Serums immunisierten Tiere benutzt werden könne. Dass das gewöhnliche Behringsche Serum diese agglutinierende Wirkung nicht besitzt, war schon vorher (durch Fränkel u. a.) ermittelt worden. Die ersten von dieser neuen Fragestellung ausgehenden Unter-

---

31. Klein, Zentralblatt für Bakteriologie 1896, Bd. 20, I. Abt.

32. v. d. Velde, Zentralblatt für Bakteriologie 1897, Bd. 22, I. Abt.

suchungen machte Nicolas.[33]) Dann Nicolle[34] und Landsteiner.[35] Trotzdem die beiden letzteren richtig erkannten, dass die agglutinierende Wirkung des Serums ihrer Versuchstiere nur durch Vorbehandlung mit gewissen Mengen Bakteriensubstanz gesteigert werden könne und die Injektionen lebender (Landsteiner) und durch Erhitzen abgetöteter Kulturen (Nicolle) monatelang fortsetzen, trat der gewünschte Erfolg, das Agglutinationsphänomen, nicht ein. Somit konnte auch die Trennung von Diphtherie- und Pseudodiphtherie-Bazillen mit Hilfe der Serodiagnose nicht gelingen. Zu ähnlichen Resultaten kamen Bruno[36] und Lesieur,[37] die ihre Versuche jedoch nicht mit bakterizidem Serum, sondern mit dem Serum Diphtheriekranker und mit dem gewöhnlichen Serum anstellten.

Erst Lubowski[38] arbeitete wieder mit einem Immunserum, das er durch wiederholte Injektionen eines atoxischen und avirulenten Diphteriestammes erhalten hatte. Ihm gelang es zum ersten Male, mit seinem Serum das Phänomen der Agglutination bei einer grösseren Zahl von Diphtheriestämmen zu erzielen und Diphtherie- und Pseudodiphtherie-Bazillen auf serodiagnostischem Wege zu differenzieren. Freilich misst

---

33. Nicolas, Société de biologie, 30 janvier 1897.
34. Nicolle, Annales de l'institut Pasteur, 1898, p. 186 ff.
35. Landsteiner, Wiener klin. Wochenschrift 1897.
36. Bruno, Berliner klin. Wochenschrift 1898.
37. Lesieur, Les Bacilles dits „Pseudodiphthériques" Paris 1902.
38. Lubowski, Zeitschrift für Hygiene u. Infektionskrankheiten 1900, Bd. 35.

er selbst der Agglutinationsprüfung für Diphtherie-Bazillen eine allgemeine Bedeutung nicht zu.

Die neuesten, alle fast zu gleicher Zeit veröffentlichten Arbeiten zwecks Gewinnung eines agglutinierenden Diphtherieserums knüpfen sich an die Namen Wassermann, Lipstein und Schwoner. Von diesen ging wieder Schwoner[39] von der Frage der Agglutination und der Verwertbarkeit derselben aus. Er injizierte zu diesem Zwecke einem Pferde zwei Tage alte Bouillonkulturen von virulenten Diphtheriestämmen in steigenden Dosen. Zu Beginn wurden abgetötete Kulturen, nach Verlauf von zwei Monaten lebende Bazillen verwendet. Mit dem so gewonnenen Serum gelang es ihm sowohl Diphtherie-Bazillen zu agglutinieren als auch echte Diphtherie-Bazillen von den Pseudodiphtherie-Bazillen zu differenzieren.

Wassermann[40] suchte als erster die auf die Diphtherie-Bazillen wirkenden Eigenschaften des von ihm dargestellten Serums von vornherein dadurch zu steigern, dass er die verderbliche Wirkung des in den Leibern der zur Injektion verwendeten Diphtherie-Bazillen enthaltenen Toxins durch gleichzeitige Gaben von Behringschem Antitoxin ausschaltete. Konnte er doch so seinen Versuchstieren von Anfang an grössere Mengen von Bakterienleibern injizieren, ohne die Folge der eigentlichen Diphtherieinfektion für sie fürchten zu müssen. Er erreichte dadurch denselben Effekt, den Lubowski durch die immunisierende Anwendung seines

---

39. Schwoner, Wiener klin. Wochenschrift 1902, No. 48.
40. Wassermann, l. c.

atoxischen und avirulenten Diphtheriestammes erstrebt hatte. Unabhängig von Wassermann kam auch Lipstein[41] auf den Gedanken der gleichzeitigen Anwendung von Antitoxin und zwar „im Hinblick auf die von uns beabsichtigte Heilwirkung der eventuell bakteriziden Substanzen.“ Die von Lipstein geübte Methode bestand in mehrfachen intraperitonealen Einspritzungen grösserer Mengen toter und später lebender Kulturen. Auch sein Serum hatte stark agglutinierende Eigenschaften.

Wassermann ging bei seinem Bestreben, auch für den Diphtheriebazillus ein bakterizides Serum zu gewinnen, wieder von den schon oben erwähnten Erfahrungen aus, die er im Jahre 1896 bei dem Bazillus pyocyaneus gemacht hatte. Damals war ihm der Nachweis gelungen, „dass die Produktion einerseits von Antitoxin oder andererseits von Stoffen, welche zu den Bakterien selbst spezifische Avidität besitzen, direkt abhängig ist von der Art und Weise, wie wir das serumliefernde Tier vorbehandeln. Injizieren wir bei der genannten Bakterienart einem Tiere Gift, so erhalten wir im Serum Antitoxin und geringe Mengen der zweiten Art Stoffe, injizieren wir statt Gift Bakterienkörper, so erhalten wir kein Antitoxin, dagegen grösste Mengen der auf den Bakterienleib wirkenden Stoffe.“

Die ersten Versuche, durch Injektion toter Diphteriebazillenkörper ein solches Serum zu gewinnen, führte

---

41. Lipstein, Deutsche medizinische Wochenschrift 1902, No. 46.

Wassermann an Kaninchen aus. Da diese und andere kleine Versuchstiere die Injektion der Bazillenkörper selbst nicht vertrugen, so musste sich Wassermann zunächst darauf beschränken, sie mit den extrahierten Leibessubstanzen der Bakterien vorzubehandeln. Der nach einem besonderen, im Original näher geschilderten Verfahren gewonnene Extrakt stellt eine klare Lösung von gelblicher Farbe dar. Das darin zugleich vorhandene Diphtherietoxin wurde, wie gesagt, vor der weiteren Verwendung durch den Zusatz einer genügenden Menge Antitoxins neutralisiert. Die Injektionen beim Kaninchen wurden intravenös vorgenommen. Setzte nun Wassermann das Serum der so behandelten Kaninchen „in ungefähr gleichen Teilen zu einem klaren Auszug des Diphtheriebazillenleibes zu, so entsteht sehr rasch eine Trübung, welcher sich als flockiger Niederschlag zu Boden setzt. Vermischt man das bisherige antitoxische Diphtherieserum in der gleichen Weise mit einer Lösung dieser Substanzen, so tritt keinerlei Wirkung auf, ebenso hat normales Kaninchenserum keinen Einfluss. Wir ersehen demnach aus diesem Versuche, dass es gelingt, ein von dem bisherigen antitoxischen Diphtherieserum verschiedenes praezipitierendes Serum zu erzielen, welches im Gegensatz zu dem ersteren Stoffe in sich birgt, welche auf die Körpersubstanzen der Diphtheriebazillen selbst eine spezifische Wirkung ausüben.“ (l. c.)

Später ging dann Wassermann dazu über, die Versuche an grösseren Tieren, einer Ziege und sodann an einem Esel, fortzusetzen. Bei ihnen wurden zur Ge-

winnung des Serums die Bazillenleiber selbst in allmählich steigender Dosis mit Erfolg injiziert.

Mit dem auf seine Wirksamkeit hin im Institut für Infektionskrankheiten ständig kontrolierten Serum des zuletzt genannten Tieres habe ich meine Untersuchungen bezüglich des Einflusses desselben auf das schnellere Verschwinden der Diphtheriebazillen aus dem Rachenschleime der Diphtherierekonvaleszenten ausgeführt, worüber nunmehr Bericht erstattet werden soll.

Als Krankenmaterial standen mir zu meinen Versuchen mit gütiger Erlaubnis von Herrn Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Heubner die Kranken der Diphtherieabteilung der Universitätskinderklinik der Kgl. Charité zur Verfügung. Selbstverständlich war schon bei der Aufnahme der Kranken das Vorhandensein des Löfflerschen Bazillus durch Ausstrich und Kultur in jedem einzelnen Falle festgestellt.

Die Anwendung des Serums geschah zum kleineren Teile pulverisiert und zwar bei den Nasendiphtherieen, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle aber in Tablettenform (reines Serum im Vakuum getrocknet und in Pastillen nach Vorgang von Martin-Paris gepresst). Sie begann bei den Rachen -und Kehlkopfdiphtherieen unmittelbar nachdem die Membranen — wenigstens für das Auge — verschwunden waren, bei meinen Fällen, die beim Beginn der Krankenhausbehandlung sämtlich mit 1500, in schweren Fällen auch mit 3000 Immunitätseinheiten hochwertigen Behringschen Serums injiziert waren, übereinstimmend mit den Erfahrungen der Autoren, am 4. bis 6. Tage nach Injektion

des Serums. War dieser Zeitpunkt erreicht, so wurde nach nochmaligem Nachweis des Vorhandenseins des Löfflerschen Bazillus (s. u.) in der Weise mit der Anwendung des Serums vorgegangen, dass den Patienten dreimal täglich je eine der obigen Tabletten mit der Anweisung gegeben wurde, sie, ohne darauf zu beissen, im Munde langsam zergehen zu lassen. Dies war meist nach einer halben Stunde erreicht. Nach einer weiteren halben Stunde, während welcher Zeit die Patienten weder essen noch trinken durften, wurde sodann mit irgend einem Gurgelwasser, meist mit einer schwachen Kal.chloricumlösung, mehrfach gegurgelt resp. der Mund ausgespült, in der Absicht, auf diese Weise die durch die Wirkung des Serums agglutinierten Bazillen, soweit dies möglich, zu entfernen. Ein um den andern Tag wurde in der unten angegebenen Weise untersucht, ob noch Diphtheriebazillen vorhanden waren; wurden keine mehr gefunden, so wurde dies Resultat erst als feststehend betrachtet, wenn dreimalige, an drei Tagen hintereinander geführte Untersuchungen ergebnislos blieben.

Bei den an Nasendiphtherie leidenden Patienten wurde dreimal täglich je 0,5—1,0 des reinen pulverisierten Serums mit dem gewöhnlichen Nasenbläser in der Nase zerstäubt; Nachspülungen wurden hier zum Teil auch vorgenommen und zwar mit 3 $^0/_0$iger Borsäurelösung. Begonnen wurde hier mit Anwendung des Serums, sobald der Ausfluss seinen ätzenden oder rein eiterigen Charakter verloren hatte und Membranstücke nicht mehr zu Tage traten.

Die Untersuchung auf Diphtheriebazillen geschah in jedem einzelnen Falle auf kulturellem Wege und zwar in der gewöhnlichen Weise durch Züchtung auf Löfflerschen Hammelblutserum bei 36°. Gefärbt wurde stets nach Neisser, bei den letzten Fällen auch mehrfach nach der von Ficker angegebenen, ebenso sicheren, dabei aber bequemeren und schneller handzuhabenden Methode, dann aber wiederholt Kontrollpräparate nach Neisser angefertigt, die stets dasselbe Resultat ergaben. Tierversuche zur Prüfung der Virulenz der noch gefundenen Bazillen konnte ich leider nicht ausführen.

Ich lasse nun zunächst die Resultate meiner Untersuchungen in Tabellenform folgen. Die Bedeutung der einzelnen Rubriken ergibt sich aus den Ueberschriften.

(Siehe Tabelle Seite 26 und 27.)

Was ist nun das Resultat meiner Untersuchungen? Im ganzen wurden behandelt 23 Fälle; scheiden wir von diesen zunächst die drei Nasendiphtherieen (Nr. 6, Nr. 7 und Nr. 20) aus, so blieben bei den übrigen 20 Rachendiphtherien (darunter zwei Fälle von Rachen- und Kehlkopfdiphtherie, Nr. 11 und 14) die Diphtheriebazillen noch nachweisbar

bei 1 Fall noch 3 Tage,
„ 2 Fällen noch 4 Tage,
„ 5 „ „ 5 „
„ 9 „ „ 6 „
„ 2 „ „ 7 „
„ 1 Fall noch 8 Tage,

Laufende Nummer	Name und Alter	Krankheit und klinischer Befund	Wann erkrankt?	Wann keine Beläge resp. keine Nasensecretion mehr?	Beginn der Serumbehandlung	Keine Diphtheriebacillen mehr nachweisbar nach
1.	Hans O. 6 J.	Rachendiphtherie, 10-pfennigstückgross. Belag a. d. r-Tonsille.	3. III. 04	6. III. 04	6. III. 04	3 Tagen
2.	Elise S. 11 J.	Rachendiphtherie, ausgedehnte Bel. a. d. Tonsille u. weichen Gaumen.	8. III. 04	14. III. 04	14. III. 04	6 „
3.	Richard H., 5¼ J.	Rachendiphtherie, speckige Beläge auf beiden Tonsillen.	17. IV. 04	23. IV. 04	23. IV. 04	7 „
4.	Lucie B. 7 J.	Rachendiphtherie, Beläge auf beid. Tonsillen u. hinterer Rachenwand.	22. V. 04	27. V. 04	27. V. 04	6 „
5.	Grete R. 6 J.	Rachendiphtherie, dicke Beläge auf beiden Tonsillen.	5. VI. 04	10. VI. 04	10. VI. 04	6 „
6.	Rudolf W.	Nasendiphtherie. Blutig-eiteriger Ausfluss aus beiden Nasenlöchern.	13. VI. 04	20. VI. 04	16. VI. 04	16 „
7.	Hedwig H. 2 J.	Nasendiphtherie. Eiterig-schleimiger Nasenausfluss.	18. VI. 04	28. VI. 04	26. VI. 04	12 „
8.	Frieda K. 6½ J.	Rachendiphtherie. Tonsillen u. hintere Rachenwand schmierig-grau belegt.	8. VII. 04	14. VII. 04	16. VII. 04	6 „
9.	Alfred S. 7½ J.	Rachendiphtherie. Beläge auf beiden Tonsillen.	10. VII. 04	16. VII. 04	16. VII. 04	7 „
10.	Hermann P. 10 J.	Zusammenhängende Beläge auf Tonsillen u. hinterer Rachenwand.	14. VII. 04	23. VII. 04	22. VII. 04	6 „
11.	Otto Z. 9 J.	Rachen- und Kehlkopfdiphtherie. Dicke Beläge auf den Tonsillen.	7. VIII. 04	22. VIII. 04	22. VIII. 04	5 „

12.	Lotte S. 5 J.	Rachendiphtherie. Grauweisse Bel. a. Tonsillen u. weich. Gaumen.	27. VIII. 04	1. IX. 04	1. IX. 04	4	„
13.	Fritz K. 8 J.	Rachendiphtherie. Beide Tonsillen schmierig-grau belegt.	28. VIII. 04	3. IX. 04	2. IX. 04	5	„
14.	Willi B. 10 J.	Rachen- und Kehlkopfdiphtherie (Intubation).	19. VIII. 04	2. IX. 04	1. IX. 04	5	„
15.	Richard D. 6 J.	Rachendiphtherie. Beläge auf Tonsillen und weichen Gaumen.	12. IX. 04	19. IX. 04	19. IX. 04	8	„
16.	Frieda R. 7 J.	Rachendiphtherie. Dicke grauweisse Beläge auf Tonsillen und hinterer Rachenwand.	14. IX. 04	22. IX. 04	21. IX. 04	6	„
17.	Lucie B. 10 J.	Rachendiphtherie. Zusammenhängende schmierige Beläge auf beiden Tonsillen.	2. XII. 04	9. XII. 04	10. XII. 04	6	„
18.	Klara G. 10 J.	Rachendiphtherie. Gelblichweisse Beläge auf den Tonsillen.	3. XII. 04	10. XII. 04	10. XII. 04	6	„
19.	Otto R. 7 J.	Rachendiphtherie. Dicke membranöse Beläge auf beiden Tonsillen.	25. XII. 04	5. I. 05	7. I. 05	5	„
20.	Albert O. 2¼ J.	Nasendiphtherie. Eiterigblutiger Ausfluss.	3. I. 05	9. I. 05	9. I. 05	11	„
21.	Erna K. 10 J.	Rachendiphtherie. Beläge auf beiden Tonsillen.	9. II. 05	13. II. 05	16. II. 05	6	„
22.	Marie O. 7 J.	Rachendiphtherie. Dicke fest anhaftende grauweisse Beläge auf beiden Tonsillen.	12. II. 05	16. II. 05	17. II. 05	4	„
23.	Hans S. 7 J.	Rachendiphtherie. Gelblichweisse Beläge auf den Tonsillen.	16. II. 05	21. II. 05	22. II. 05	5	„

nach Lösung der Membranen, im Durchschnitt also 5, 6 Tage lang. Vergleicht man diese Zahlen mit denen der eingangs angeführten Statistiken, so ist zunächst festzustellen, dass ich bei keinem der von mir behandelten Patienten mit Rachen- oder Rachen- und Kehlkopfdiphtherie länger als 8 Tage noch Diphtheriebazillen nachweisen konnte, während z. B. Tobiesen sie in einem vollen Drittel, Park und Beebe in einem Fünftel ihrer Fälle z. T. beträchtlich länger als 8 Tage nach Lösung der Membranen vorfanden. Nimmt man hierzu noch den Umstand, dass selbst bei meinen 3 Fällen von Nasendiphtherie, einer Erkrankungsform, bei der erfahrungsgemäss sowohl die Membranen sehr lange festhaftend sind als auch die Diphtheriebazillen ungleich länger (s. o.) nachweisbar bleiben, von mir die Bazillen nur bis zu 16 Tagen (11, 12 und 16 Tage) nach Aufhören stärkerer Sekretion gefunden wurden, so glaube ich zum Mindesten zu einer Nachprüfung meiner Resultate auffordern zu sollen. Können doch derartige Fragen naturgemäss erst an der Hand eines grösseren Materiales, als es mir zu bearbeiten möglich war, mit Sicherheit entschieden werden.

Das Zustandekommen dieser Wirkung dürfen und müssen wir uns wohl mit der spezifischen Wirkung unseres Serums auf die Diphtheriebazillen selbst erklären, während das bisherige Serum ja einen solchen Effekt nicht hatte: durch die in unserem Serum enthaltenen, auf die Körpersubstanzen der Diphtheriebazillen spezifisch wirkenden Stoffe werden die noch vorhandenen Bazillen, wie oben bereits angedeutet, agglu-

tiniert und durch die fortgesetzte Anwendung des Serums im Verein mit der mechanischen Wirkung beim Gurgeln usw. so ihr Verschwinden von den Schleimhäuten beschleunigt.

Ganz besonderen Dank schuldet der Verfasser Herrn Prof. Dr. A. Wassermann, Abteilungsvorsteher am Kgl. Preuss. Institut für Infektionskrankheiten, für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit sowie für die Unterstützung bei der Anfertigung derselben, desgleichen Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Heubner für die Erlaubnis, seine Untersuchungen in der Universitätskinderklinik anstellen zu dürfen; er gestattet sich diesen seinen Dank an dieser Stelle auch zum Ausdruck zu bringen.

Thesen.

I.

In der operativen Behandlung der Kehlkopfdiphtherie ist die Intubation der Tracheotomie vorzuziehen.

II.

Bei Diphtherieerkrankungen in der Familie sind zum Mindesten alle Kinder der Schutzimpfung mit Behringschem Heilserum zu unterziehen.

III.

In dem Studiengang des Mediziners ist das Gebiet der Immunitätslehre und Serumforschungen mehr als bisher zu berücksichtigen.

Lebenslauf.

Verfasser vorliegender Arbeit, Ernst Vogelsberger, evang. Konfession, wurde am 27. März 1878 zu Duisburg geboren als Sohn des Oberingenieurs Wilhelm Vogelsberger und seiner Ehefrau Friederieke geb. Schreiber. Seine wissenschaftliche Vorbildung erhielt er auf den Gymnasien zu Duisburg und Wiesbaden. Er verliess das letztere 1897 mit dem Zeugnis der Reife, um sich zunächst auf den Universitäten Halle und Bonn dem Studium der klassischen Philologie, sodann von Ostern 1899 ab dem der Medizin zuzuwenden. Vom 1. April bis zum 30. September 1899 genügte er seiner Dienstpflicht beim 9. Rheinischen Infanterie-Regiment No. 160 in Bonn, am 27. Oktober desselben Jahres wurde er in die Kaiser Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen aufgenommen. Die ärztliche Vorprüfung bestand er am 3. März 1901. Am 1. Oktober 1903 wurde er zum Unterarzt beim 9. Badischen Infanterie-Regiment No. 170 ernannt und gleichzeitig zum Kgl. Charitékrankenhaus in Berlin kommandiert, woselbst er vom 1. Oktober 1903 bis zum 1. Oktober 1904 das praktische Jahr ablegte. Während dieser Zeit war er tätig auf der I. medizinischen Klinik (Geh. Rat Prof. Dr. v. Leyden), der Kinderklinik (Geh. Rat Prof. Dr. Heubner) der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten (Prof. Dr. Lessser) und der chirurgischen Klinik (Geh. Rat Prof. Dr. König). Nach Ablauf des Charitékommandos legte er die Staatsprüfungen ab, die er am 3. April 1905 beendete. Die mündliche Doktorprüfung (Colloquium) bestand er am 8. April 1905.

Während seiner medizinischen Studienzeit besuchte Verfasser die Vorlesungen, Kliniken und praktischen Kurse folgender Professoren und Dozenten:

in Bonn: v. La Valette-St. George,

in Berlin: Bennecke (†), v. Bergmann, Brieger, Engler, Engelmann, Ewald, Fischer, B. Fränkel, Frey, Fritsch, Gerhardt (†), Goldscheider, Grawitz, Gusserow, Hertwig, Heubner, Hiller, Israel, Jolly (†), R. Köhler, Fr. König, R. König (†), Köppen, Lesser, v. Leyden, Liebreich, v. Michel, Nagel, Olshausen, Passow, Rubner, Salkowski, F. E. Schulze, Schwendener, Sonnenburg, Strassmann, Stumpf, Thierfelder, R. Virchow (†), H. Virchow, Waldeyer, Warburg, Westenhöffer.

Allen diesen Herren, seinen hochverehrten Lehrern, spricht Verfasser seinen ehrerbietigsten Dank aus.